

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CAMZYOS 2,5 mg hårde kapsler  
CAMZYOS 5 mg hårde kapsler  
CAMZYOS 10 mg hårde kapsler  
CAMZYOS 15 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### CAMZYOS 2,5 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 2,5 mg mavacamten.

### CAMZYOS 5 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 5 mg mavacamten.

### CAMZYOS 10 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 10 mg mavacamten.

### CAMZYOS 15 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 15 mg mavacamten.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

### CAMZYOS 2,5 mg hårde kapsler

Lyslilla, uigennemsigtig hætte påtrykt "2.5 mg" med sort, og hvid, uigennemsigtig bund påtrykt "Mava" med sort, begge i radial retning. Kapselstørrelse på ca. 18,0 mm i længden.

### CAMZYOS 5 mg hårde kapsler

Gul, uigennemsigtig hætte påtrykt "5 mg" med sort, og hvid, uigennemsigtig bund påtrykt "Mava" med sort, begge i radial retning. Kapselstørrelse på ca. 18,0 mm i længden.

### CAMZYOS 10 mg hårde kapsler

Lyserød, uigennemsigtig hætte påtrykt "10 mg" med sort, og hvid, uigennemsigtig bund påtrykt "Mava" med sort, begge i radial retning. Kapselstørrelse på ca. 18,0 mm i længden.

### CAMZYOS 15 mg hårde kapsler

Grå, uigennemsigtig hætte påtrykt "15 mg" med sort, og hvid, uigennemsigtig bund påtrykt "Mava" med sort, begge i radial retning. Kapselstørrelse på ca. 18,0 mm i længden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

CAMZYOS er indiceret til behandling af symptomatisk (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne patienter (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør påbegyndes under overvågning af en læge med erfaring i behandling af patienter med kardiomyopati.

Inden behandlingen påbegyndes, bør patientens venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) vurderes vha. ekkokardiografi (se pkt. 4.4). Hvis LVEF er < 55 %, bør behandlingen ikke påbegyndes.

Inden behandlingen påbegyndes, skal der foreligge en negativ graviditetstest for kvinder i den fertile alder (se pkt. 4.4 og 4.6).

Der skal foretages genotypebestemmelse af cytochrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) hos patienterne for at fastlægge, hvilken dosis af mavacamten de skal have. Patienter med CYP2C19-fænotype, der er dårlige metabolisatorer, kan have højere eksponering for mavacamten (op til 3 gange), hvilket kan føre til øget risiko for systolisk dysfunktion sammenlignet med personer med normal metaboliseringsstatus (se pkt. 4.4 og 5.2). Hvis behandlingen påbegyndes, inden CYP2C19-fænotype fastlægges, skal patienterne følge doseringsanvisningerne for dårlige metabolisatorer (se figur 1 og tabel 1), indtil CYP2C19-fænotypen er fastlagt.

#### Dosering

Dosisintervallet er 2,5 mg til 15 mg (enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg). Bioækvivalensen mellem styrker er ikke blevet bekræftet i et bioækvivalensstudie hos mennesker; derfor må der ikke anvendes flere kapsler til at opnå en ordineret dosis, og der skal anvendes én kapsel med den relevante dosisstyrke.

#### CYP2C19-fænotype, der er en dårlig metabolisator

Den anbefalede startdosis er 2,5 mg oralt én gang dagligt. Den højeste dosis er 5 mg én gang dagligt. Patienten bør vurderes for tidligt klinisk respons i form af venstre ventrikels udløbsdel (LVOT)-gradient med Valsalva-manøvren 4 og 8 uger efter påbegyndelse af behandlingen (se figur 1).

#### CYP2C19-fænotype, der er en intermedicær, normal, hurtig og ultrahurtig metabolisator

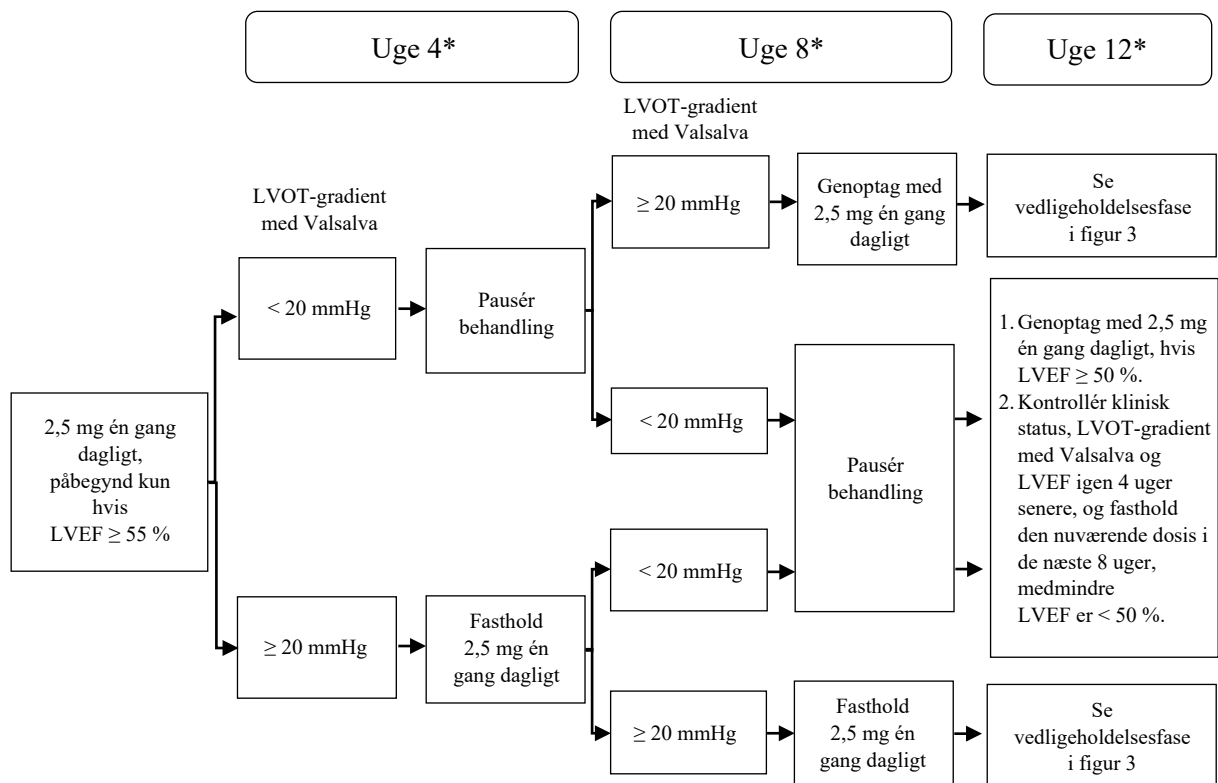
Den anbefalede startdosis er 5 mg oralt én gang dagligt. Den højeste dosis er 15 mg én gang dagligt. Patienten bør vurderes for tidligt klinisk respons i form af LVOT-gradient med Valsalva-manøvren 4 og 8 uger efter påbegyndelse af behandlingen (se figur 2).

Når der er opnået en individualiseret vedligeholdelsesdosis, bør patienten vurderes hver 12. uge (se figur 3). Hvis patientens LVEF er < 50 % ved ethvert besøg, bør behandlingen afbrydes i 4 uger, og indtil LVEF igen er  $\geq$  50 % (se figur 4).

Vurdering af LVEF anbefales, og dosisøgning frarådes hos patienter, der får en samtidig sygdom såsom en alvorlig infektion eller arytmier (herunder atrieflimren eller en anden ukontrolleret takarytmi), som kan hæmme den systoliske funktion, før den samtidige sygdom er overstået (se pkt. 4.4).

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har vist respons (f.eks. ingen bedring af symptomer, livskvalitet, motionskapacitet, LVOT-gradient) efter 4-6 måneder på den højeste tolererede dosis.

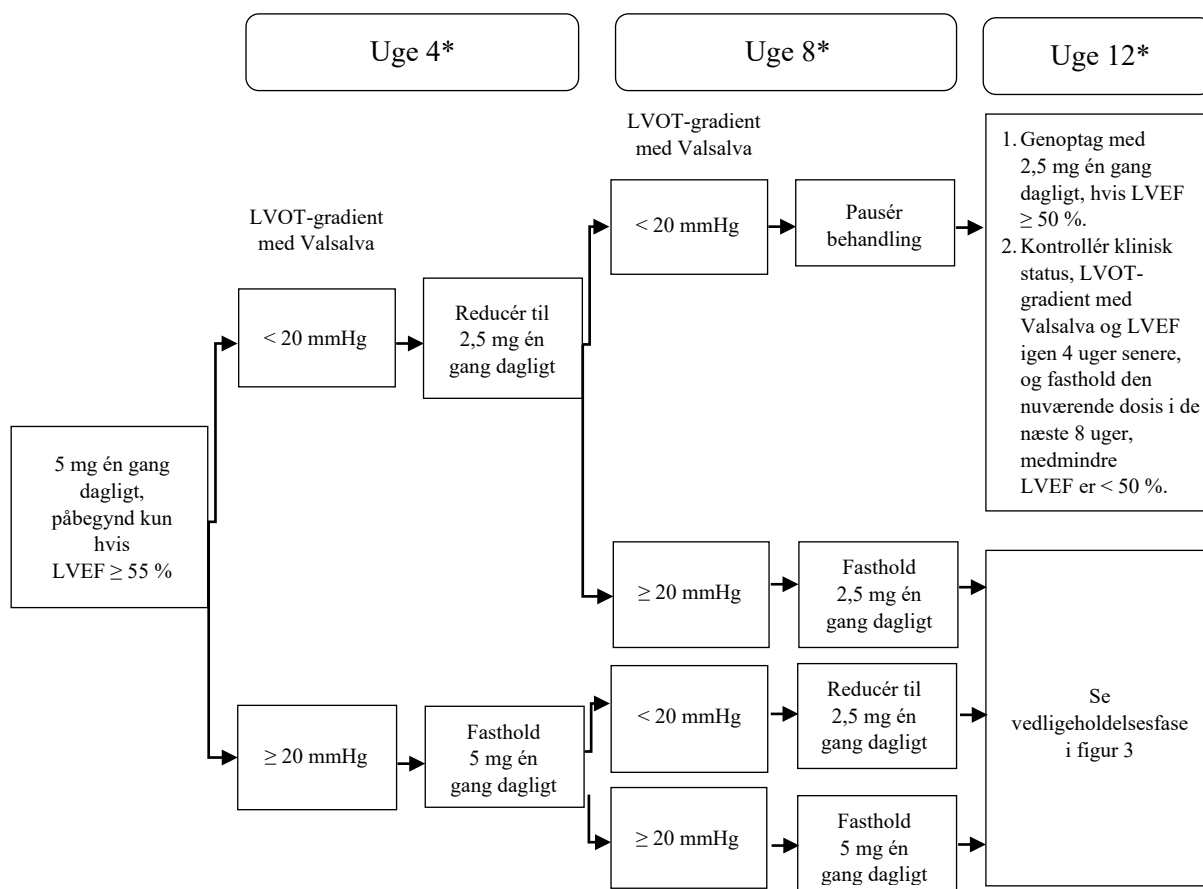
**Figur 1: Påbegyndelse af behandlingen hos patienter med CYP2C19-fænotype, der er en dårlig metabolisator**



\* Afbryd behandlingen, hvis LVEF er < 50 % ved ethvert klinisk besøg; genoptag behandlingen efter 4 uger, hvis LVEF er ≥ 50 % (se figur 4).

LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion; LVOT = venstre ventrikels udløbsdel

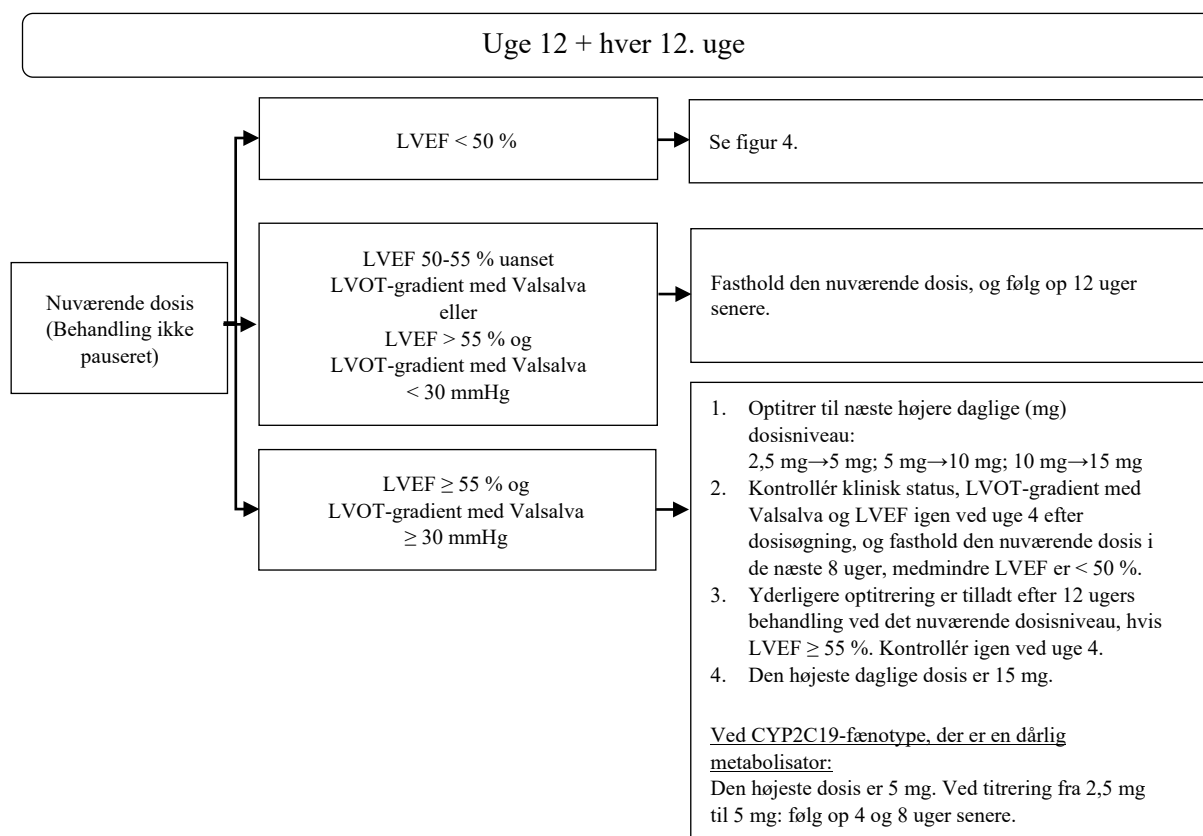
**Figur 2: Påbegyndelse af behandlingen ved CYP2C19-fænotype, der er en intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig metabolisator**



\* Afbryd behandlingen, hvis LVEF er  $< 50\%$  ved ethvert klinisk besøg; genoptag behandlingen efter 4 uger, hvis LVEF er  $\geq 50\%$  (se figur 4).

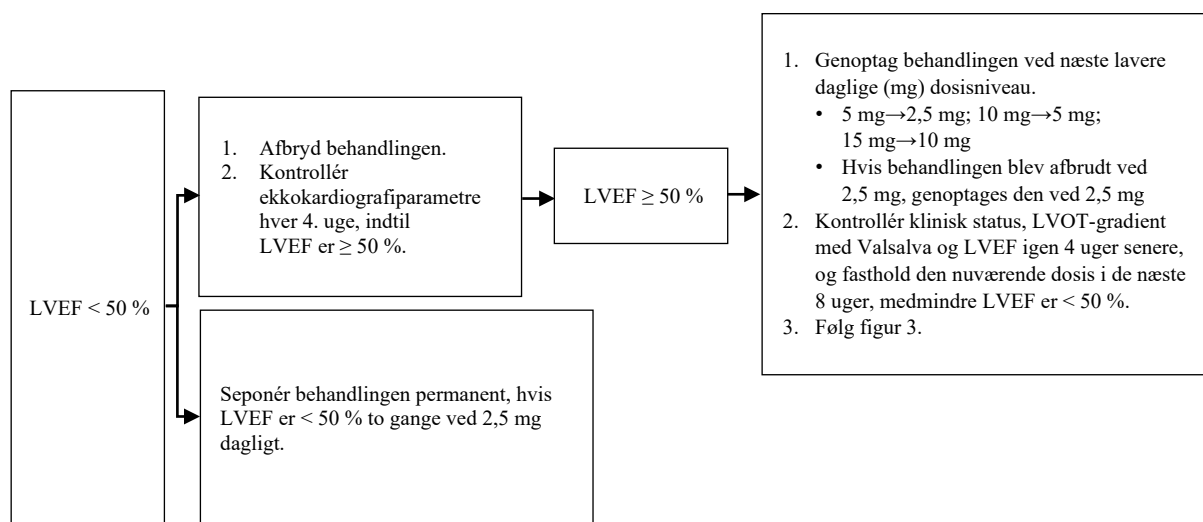
LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion; LVOT = venstre ventrikels udløbsdel

**Figur 3: Vedligeholdelsesfase**



LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion; LVOT = venstre ventrikels udløbsdel

**Figur 4: Afbrydelse af behandlingen ved ethvert besøg, hvis LVEF < 50 %**



LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion; LVOT = venstre ventrikels udløbsdel

Dosisændring med samtidige lægemidler

Ved samtidig behandling med hæmmere eller induktorer af CYP2C19 eller CYP3A4 følges de trin, der er vist i tabel 1 (se også pkt. 4.5).

**Tabel 1: Dosisændring af mavacamten med samtidige lægemidler**

Samtidigt lægemiddel	CYP2C19-fænotype, der er en dårlig metabolisator*	CYP2C19-fænotype, der er en intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig metabolisator
<b>Hæmmere</b>		
Kombineret anvendelse af en potent CYP2C19-hæmmer og en potent CYP3A4-hæmmer	Kontraindiceret (se pkt. 4.3).	Kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Potent CYP2C19-hæmmer	Ingen dosisjustering (se pkt. 4.5).  <b>Hvis CYP2C19-fænotype endnu ikke er blevet fastlagt:</b> Der er ikke behov for justering af startdosis på 2,5 mg. Reducér dosis fra 5 mg til 2,5 mg, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg (se pkt. 4.5).	Påbegynd mavacamten med en dosis på 2,5 mg.  Reducér dosis fra 15 mg til 5 mg og fra 10 mg og 5 mg til 2,5 mg, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg (se pkt. 4.5).
Potent CYP3A4-hæmmer	Kontraindiceret (se pkt. 4.3).	Ingen dosisjustering (se pkt. 4.5).
Moderat CYP2C19-hæmmer	Ingen dosisjustering.  <b>Hvis CYP2C19-fænotype endnu ikke er blevet fastlagt:</b> Der er ikke behov for justering af startdosis på 2,5 mg. Reducér dosis fra 5 mg til 2,5 mg, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg (se pkt. 4.5).	Der er ikke behov for justering af startdosis på 5 mg. Reducér dosis med ét dosisniveau, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg (se pkt. 4.5).
Moderat eller svag CYP3A4-hæmmer	Der er ikke behov for justering af startdosis på 2,5 mg. Hvis patienten får en dosis på 5 mg mavacamten, skal den reduceres til 2,5 mg (se pkt. 4.5).	Ingen dosisjustering (se pkt. 4.5).
<b>Induktorer</b>		
Seponering eller dosisreduktion af en potent CYP2C19-induktor og potent CYP3A4-induktor	Reducér dosis fra 5 mg til 2,5 mg, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg (se pkt. 4.5).	Reducér dosis med ét dosisniveau, hvis den er på 5 mg eller højere, når dosis af potente induktorer seponeres eller reduceres under behandling med mavacamten (se pkt. 4.5). Ingen dosisjustering, hvis den er på 2,5 mg.
Seponering eller dosisreduktion af en moderat eller svag CYP3A4-induktor	Reducér dosis af mavacamten til 2,5 mg, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg (se pkt. 4.5).	Ingen dosisjustering (se pkt. 4.5).

\* omfatter patienter, for hvem CYP2C19-fænotypen endnu ikke er blevet fastlagt.

#### Glemte eller forsinkede doser

Hvis en dosis glemmes, skal den tages snarest muligt, og den næste planlagte dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt den næste dag. Der må ikke tages to doser på samme dag.

#### Særlige populationer

##### Eldre

Dosisjustering af standarddosis og titreringsplan er ikke påkrævet til patienter i alderen 65 år og derover (se pkt. 5.2).

### Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af standarddosis og titreringsplan er ikke påkrævet til patienter med let (estimeret glomerulær filtrationsrate [eGFR] 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) til moderat (eGFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nedsat nyrefunktion. Der kan ikke gives nogen anbefalinger for patienter med svært (eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nedsat nyrefunktion, da mavacamten ikke er blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

### Nedsat leverfunktion

Startdosis af mavacamten bør være 2,5 mg hos alle patienter med let (Child-Pugh-klasse A) og moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsat leverfunktion, da mavacamten-eksponering sandsynligvis vil være øget (se pkt. 5.2). Der kan ikke gives nogen anbefalinger for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C), da mavacamten ikke er blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Pædiatrisk population

Mavacamten sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Mavacamten må ikke anvendes til børn under 12 år på grund af mulige sikkerhedsproblemer.

### Administration

Til oral anvendelse.

Behandlingen skal tages én gang dagligt ved eller mellem måltider, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Brug en enkelt kapsel til en ordineret dosis. Kapslen skal synkes hel med vand.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Under graviditet og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere hos patienter med CYP2C19-fænotype, der er en dårlig metabolisator, og ikke-fastlagt CYP2C19-fænotype (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).
- Samtidig behandling med kombinationen af en potent CYP2C19-hæmmer og en potent CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Systolisk dysfunktion defineret som symptomatisk LVEF < 50 %

Mavacamten reducerer LVEF og kan forårsage hjerteinsufficiens som følge af systolisk dysfunktion, defineret som symptomatisk LVEF < 50 %. Patienter med en alvorlig samtidig sygdom, såsom infektion eller arytmi (herunder atrieflimren eller en anden ukontrolleret takyarytmi), eller patienter, der skal gennemgå en større hjerteoperation, kan have større risiko for systolisk dysfunktion og progression til hjerteinsufficiens (se pkt. 4.8). Nyopståede eller forværrede tilfælde af dyspnø, brystmerter, træthed, palpitationer, ødem i benene eller forhøjelser af N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) kan være tegn og symptomer på systolisk dysfunktion og bør udløse en evaluering af hjertefunktionen. LVEF bør måles inden behandlingen påbegyndes og overvåges nøje herefter. Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen for at sikre, at LVEF forbliver  $\geq$  50 % (se pkt. 4.2).



## Risiko for hjerteinsufficiens eller tab af respons på mavacamten på grund af interaktioner

Mavacamten metaboliseres primært af CYP2C19 og i mindre grad af CYP3A4, og hovedsagelig af CYP3A4 hos dårlige CYP2C19-metabolisatorer, hvilket kan føre til følgende interaktioner (se pkt. 4.5):

- Påbegyndelse eller øgning af dosis af en potent eller moderat CYP3A4-hæmmer eller enhver CYP2C19-hæmmer kan øge risikoen for hjerteinsufficiens som følge af systolisk dysfunktion.
- Ophør eller reduktion af dosis af enhver hæmmer af CYP3A4 eller CYP2C19 kan føre til tab af terapeutisk respons på mavacamten.
- Påbegyndelse af en potent CYP3A4-induktor eller en potent CYP2C19-induktor kan føre til tab af terapeutisk respons på mavacamten.
- Ophør af en potent CYP3A4-induktor eller en potent CYP2C19-induktor kan øge risikoen for hjerteinsufficiens som følge af systolisk dysfunktion.

Forud for og under behandling med mavacamten bør potentialet for interaktioner overvejes, herunder med håndkøbslægemidler (såsom omeprazol eller esomeprazol).

- Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere er kontraindicerede hos patienter med CYP2C19-fænotype, der er en dårlig metabolisator, og ikke-fastlagt CYP2C19-fænotype (se pkt. 4.3).
- Samtidig behandling med kombinationen af en potent CYP2C19-hæmmer og en potent CYP3A4-hæmmer er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
- Det kan være nødvendigt med dosisjustering af mavacamten og/eller tæt overvågning hos patienter, der påbegynder eller seponerer behandling med, eller ændrer dosis af, samtidige lægemidler, der er hæmmere eller induktorer af CYP2C19 eller CYP3A4 (se pkt. 4.2 og 4.5). Periodisk administration af disse lægemidler frarådes (se pkt. 4.5).

## Samtidig anvendelse af negative inotropika

Sikkerheden ved samtidig anvendelse af mavacamten og disopyramid, eller anvendelse af mavacamten hos patienter, der tager betablokkere i kombination med verapamil eller diltiazem, er ikke klarlagt. Derfor skal patienter, der tager disse lægemidler samtidigt, overvåges nøje (se pkt. 4.5).

## Embryoføtal toksicitet

På baggrund af dyreforsøg mistænkes mavacamten for at forårsage embryoføtal toksicitet, hvis det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 5.3). På grund af risikoen for fosteret er CAMZYOS kontraindiceret under graviditet og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion. Inden behandlingen påbegyndes, skal kvinder i den fertile alder oplyses om risikoen for fosteret, og der skal foreligge en negativ graviditetstest. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion under behandlingen og i 6 måneder efter endt behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).

## Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Farmakodynamiske interaktioner

Hvis behandling med et nyt negativt inotropikum påbegyndes hos en patient, der får mavacamten, eller hvis dosis af et negativt inotropikum øges, bør der iværksættes tæt medicinsk tilsyn med overvågning af LVEF, indtil der er opnået stabile doser og klinisk respons (se pkt. 4.2 og 4.4).

## Farmakokinetiske interaktioner

### Andre lægemidlers indvirkning på mavacamten

Ved intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig CYP2C19-metaboliseringsstatus metaboliseres mavacamten primært af CYP2C19 og i mindre grad af CYP3A4. Ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus metaboliseres mavacamten hovedsagelig af CYP3A4 (se pkt. 5.2). CYP2C19-hæmmere/-induktorer og CYP3A4-hæmmere/-induktorer kan således påvirke clearance af mavacamten og øge/reducere plasmakoncentrationen af mavacamten, og dette vil afhænge af CYP2C19-fænotypen.

Alle kliniske lægemiddelinteraktionsstudier havde overvejende deltagelse af personer med normal CYP2C19-metaboliseringsstatus, og personer med dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus var ikke inkluderet i vurderingen af lægemiddelinteraktionen. Derfor er virkningen af samtidig administration af CYP2C19- og CYP3A4-hæmmere og mavacamten ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus ikke fuldstændig belyst.

Anbefalinger vedrørende dosisændring og/eller yderligere overvågning af patienter, der påbegynder eller seponerer behandling med, eller ændrer dosis af, samtidige lægemidler, der er hæmmere af CYP2C19 eller CYP3A4 eller induktorer af CYP2C19 eller CYP3A4, er angivet i tabel 2.

### *Potente CYP2C19-hæmmere plus potente CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af mavacamten med kombinationen af en potent CYP2C19-hæmmer og en potent CYP3A4-hæmmer er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

### *CYP2C19-hæmmere*

Virkningen af en moderat og potent CYP2C19-hæmmer på mavacamten farmakokinetik blev ikke undersøgt i et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie. Virkningen af en potent CYP2C19-hæmmer (f.eks. ticlopidin) vil svare til virkningen af dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus (se tabel 1). Samtidig administration af mavacamten og en svag CYP2C19-hæmmer (omeprazol) resulterede i en stigning på 48 % i  $AUC_{inf}$  af mavacamten, uden indvirkning på  $C_{max}$  ved normal CYP2C19-metaboliseringsstatus.

Periodisk administration af en CYP2C19-hæmmer (såsom omeprazol eller esomeprazol) frarådes (se pkt. 4.4).

### *CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af mavacamten med en potent CYP3A4-hæmmer (itraconazol) ved normal CYP2C19-metaboliseringsstatus resulterede i en stigning i plasmakoncentrationen af mavacamten på op til henholdsvis 59 % og 40 % i  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$ .

Samtidig administration af mavacamten og en moderat CYP3A4-hæmmer (verapamil) ved normal CYP2C19-metaboliseringsstatus resulterede i en stigning i plasmakoncentrationen af mavacamten på henholdsvis 16 % og 52 % i  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$ . Denne ændring blev ikke anset for at være klinisk signifikant.

### *CYP2C19- og CYP3A4-induktorer*

Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier for at undersøge virkningen af samtidig administration med en potent CYP3A4- og CYP2C19-induktor. Samtidig administration af mavacamten og en potent induktor af både CYP2C19 og CYP3A4 (f.eks. rifampicin) forventes at påvirke mavacamten farmakokinetik signifikant og fører til reduceret virkning, og derfor frarådes samtidig administration med potente induktorer af både CYP2C19 og CYP3A4. Ved seponering af samtidig behandling med en potent induktor af CYP2C19 eller CYP3A4 skal antallet af kliniske vurderinger øges, og dosis af mavacamten reduceres (se pkt. 4.2).

**Tabel 2: Dosisændring/overvågning af mavacamten med samtidige lægemidler**

Samtidigt lægemiddel	CYP2C19-fænotype, der er en dårlig metabolisator*	CYP2C19-fænotype, der er en intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig metabolisator
<b>Hæmmere</b>		
Kombineret anvendelse af en potent CYP2C19-hæmmer og en potent CYP3A4-hæmmer	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Potent CYP2C19-hæmmer (f.eks. ticlopidin, fluconazol, fluvoxamin)	<p>Ingen dosisjustering. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p> <p><b>Hvis CYP2C19-fænotype endnu ikke er blevet fastlagt:</b> Der er ikke behov for justering af startdosis på 2,5 mg. Reducér dosis fra 5 mg til 2,5 mg, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p>	<p>Påbegynd mavacamten med en dosis på 2,5 mg. Reducér dosis fra 15 mg til 5 mg og fra 10 mg og 5 mg til 2,5 mg, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p>
Potent CYP3A4-hæmmer (f.eks. clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, ritonavir, cobicistat, ceritinib, idelalisib, tucatinib)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)	Ingen dosisjustering. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).
Moderat CYP2C19-hæmmer (f.eks. fluconazol, fluoxetin, omeprazol <sup>a</sup> )	<p>Ingen dosisjustering. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan. Justér dosis af mavacamten på baggrund af klinisk vurdering (se pkt. 4.2).</p> <p><b>Hvis CYP2C19-fænotype endnu ikke er blevet fastlagt:</b> Der er ikke behov for justering af startdosis på 2,5 mg. Reducér dosis fra 5 mg til 2,5 mg, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan. Justér dosis af mavacamten på baggrund af klinisk vurdering (se pkt. 4.2).</p>	<p>Der er ikke behov for justering af startdosis på 5 mg. <i>Påbegyndelse eller dosisøgning af en moderat hæmmer under behandling med mavacamten:</i> Reducér dosis med ét dosisniveau, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p>
Moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. erythromycin, grapefrugtjuice, verapamil, diltiazem)	<p>Hvis patienten allerede får det andet lægemiddel, når behandlingen med mavacamten påbegyndes, er der ikke behov for justering af startdosis på 2,5 mg.</p> <p><i>Påbegyndelse eller dosisøgning af en moderat hæmmer under behandling med mavacamten:</i> Hvis patienten får en dosis på 5 mg mavacamten, reduceres dosis til 2,5 mg. Hvis patienten får en dosis på 2,5 mg, pauseres behandlingen i 4 uger. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p>	Ingen dosisjustering. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).

Samtidigt lægemiddel	CYP2C19-fænotype, der er en dårlig metabolisator*	CYP2C19-fænotype, der er en intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig metabolisator
Svag CYP2C19-hæmmer (f.eks. cimetidin, citalopram, omeprazol <sup>a</sup> , esomeprazol)	Ingen dosisjustering. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan. Justér dosis af mavacamten på baggrund af klinisk vurdering (se pkt. 4.2).	<i>Påbegyndelse eller dosisøgning af en svag hæmmer under behandling med mavacamten:</i> Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag efterfølgende patientens overvågnings- og titreringsplan. Justér dosis af mavacamten på baggrund af klinisk vurdering (se pkt. 4.2).
Svag CYP3A4-hæmmer (f.eks. cimetidin, esomeprazol, pantoprazol)	Hvis patienten allerede får det andet lægemiddel, når behandlingen med mavacamten påbegyndes, er der ikke behov for justering af startdosis på 2,5 mg.  <i>Påbegyndelse eller dosisøgning af en svag hæmmer under behandling med mavacamten:</i> Hvis patienten får en dosis på 5 mg mavacamten, reduceres dosis til 2,5 mg. Hvis patienten får en dosis på 2,5 mg, pauseres behandlingen i 4 uger. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).	<i>Påbegyndelse eller dosisøgning af en svag hæmmer under behandling med mavacamten:</i> Ingen dosisjustering. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan. Justér dosis af mavacamten på baggrund af klinisk vurdering (se pkt. 4.2).
<b>Induktorer</b>		
Potent CYP2C19-induktor og potent CYP3A4-induktor (f.eks. rifampicin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, phenytoin, carbamazepin, efavirenz, perikon)	<i>Påbegyndelse eller dosisøgning af en potent induktor under behandling med mavacamten:</i> Overvåg LVOT-gradient og LVEF 4 uger senere. Justér mavacamten-dosis på baggrund af klinisk vurdering, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2). Den højeste dosis er 5 mg.  <i>Seponering eller dosisreduktion af en potent induktor under behandling med mavacamten:</i> Reducér dosis af mavacamten fra 5 mg til 2,5 mg, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).	<i>Påbegyndelse eller dosisøgning af en potent induktor under behandling med mavacamten:</i> Overvåg LVOT-gradient og LVEF 4 uger senere. Justér mavacamten-dosis på baggrund af klinisk vurdering, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).  <i>Seponering eller dosisreduktion af en potent induktor under behandling med mavacamten:</i> Reducér dosis af mavacamten med ét dosisniveau, hvis dosis er 5 mg eller derover. Fasthold dosis af mavacamten, hvis den er 2,5 mg. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).

Samtidigt lægemiddel	CYP2C19-fænotype, der er en dårlig metabolisator*	CYP2C19-fænotype, der er en intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig metabolisator
Moderat eller svag CYP2C19-induktor (f.eks. letermovir, norethindron, prednison)	Ingen dosisjustering. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan. Justér dosis af mavacamten på baggrund af klinisk vurdering (se pkt. 4.2).	<p><i>Påbegyndelse af dosis af en moderat eller svag induktor under behandling med mavacamten:</i> Overvåg LVOT-gradient og LVEF 4 uger senere. Justér mavacamten-dosis på baggrund af klinisk vurdering, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p> <p><i>Seponering af en moderat eller svag induktor under behandling med mavacamten:</i> Reducér dosis af mavacamten med ét dosisniveau, hvis dosis er 5 mg eller derover. Fasthold dosis af mavacamten, hvis den er 2,5 mg. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan. Justér dosis af mavacamten på baggrund af klinisk vurdering (se pkt. 4.2).</p>
Moderat eller svag CYP3A4-induktor (f.eks. phenobarbital, primidon)	<p><i>Påbegyndelse eller dosisøgning af en moderat eller svag induktor under behandling med mavacamten:</i> Overvåg LVOT-gradient og LVEF 4 uger senere. Justér mavacamten-dosis på baggrund af klinisk vurdering, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p> <p><i>Seponering eller dosisreduktion af en moderat eller svag induktor under behandling med mavacamten:</i> Reducér dosis af mavacamten til 2,5 mg, eller pauser behandlingen, hvis den er på 2,5 mg. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p>	Ingen dosisjustering. Overvåg LVEF 4 uger senere, og genoptag derefter patientens overvågnings- og titreringsplan. Justér dosis af mavacamten på baggrund af klinisk vurdering (se pkt. 4.2).

\* Omfatter patienter, for hvem CYP2C19-fænotypen endnu ikke er blevet fastlagt.

<sup>a</sup> Omeprazol anses for at være en svag CYP2C19-hæmmer ved en dosis på 20 mg én gang dagligt og en moderat CYP2C19-hæmmer ved en daglig dosis på i alt 40 mg.

#### Mavacamten's indvirkning på andre lægemidler

*In vitro*-data for mavacamten tyder på en potentiel induktion af CYP3A4-substrater. Samtidig administration af et 17-dages forløb med mavacamten ved klinisk relevante eksponeringer ved normal, hurtig og ultrahurtig CYP2C19-metaboliseringsstatus reducerede ikke eksponeringen for ethinyløstradiol og norethindron, som er komponenterne i typiske orale kontraceptiva og substrater for CYP3A4. Desuden resulterede samtidig administration af et 16-dages forløb med mavacamten ved normal CYP2C19-metaboliseringsstatus ved klinisk relevante eksponeringer i et 13 % fald i plasmakoncentrationen af midazolam. Denne ændring blev ikke anset for at være klinisk signifikant.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fertile alder/kontraception til kvinder

CAMZYOS er kontraindiceret til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3). Inden behandling af en kvinde i den fertile alder påbegyndes, skal der derfor foreligge en negativ graviditetstest, og kvinden skal oplyses om den alvorlige risiko for fosteret. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i 6 måneder efter endt behandling med CAMZYOS, da det tager ca. 5 halveringstider (ca. 45 dage ved normal CYP2C19-metaboliseringsstatus og 115 dage ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus), før mavacamten er elimineret fra kroppen efter seponering (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis behandlingen med mavacamten afbrydes med henblik på planlægning af graviditet, skal muligheden for tilbagevendende LVOT-obstruktion og sygdomsbyrde overvejes (se pkt. 4.4).

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af mavacamten til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Mavacamten er under mistanke for at medføre embryoføtal toksicitet, når det anvendes under graviditet. Derfor er CAMZYOS kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). CAMZYOS skal seponeres 6 måneder inden planlægning af en graviditet (se pkt. 4.4). Mavacamten skal seponeres, hvis patienten bliver gravid. Der skal gives lægefaglig rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger hos fosteret forbundet med behandlingen, og der skal foretages ultralydsundersøgelser.

### Amning

Det er ukendt, om mavacamten eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Der er ingen oplysninger om, hvorvidt mavacamten eller dets metabolitter udskilles i mælk hos dyr (se pkt. 5.3). Da mavacamten skadelige virkninger hos ammede nyfødte/spædbørn er ukendt, må kvinder, der får mavacamten, ikke amme.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om mavacamten og human fertilitet. Dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår hanners eller hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mavacamten påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed under anvendelse af mavacamten. Patienterne skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever svimmelhed.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med mavacamten er svimmelhed (17 %), dyspnø (12 %), systolisk dysfunktion (5 %) og synkope (5 %).

### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret hos patienter i behandling med mavacamten i to fase 3-studier er vist i tabellen nedenfor. I alt 179 patienter fik en daglig dosis på enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg mavacamten. Den mediane varighed af behandlingen for patienter, som fik mavacamten, var 30,1 uger (interval: 1,6 til 40,3 uger).

Bivirkningerne i tabel 3 er anført efter MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter faldende hyppighed og sværhedsgrad. Derudover defineres de tilsvarende kategorier for hyppigheder af bivirkningerne som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig, ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 3: Bivirkninger**

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Nervesystemet	Svimmelhed	Meget almindelig
	Synkope	Almindelig
Hjerte	Systolisk dysfunktion <sup>a</sup>	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Meget almindelig

<sup>a</sup> Defineret som LVEF  $< 50\%$  med eller uden symptomer.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Systolisk dysfunktion

I kliniske fase 3-studier oplevede 5 % (9/179) af patienterne i mavacamten-gruppen reversible reduktioner i LVEF  $< 50\%$  (median 45 %, interval: 35-49 %), mens de fik behandling. Hos 56 % (5/9) af disse patienter blev der observeret reduktioner uden andre kliniske manifestationer. Hos alle patienter, som fik behandling med mavacamten, normaliserede LVEF sig efter afbrydelse af mavacamten, og de gennemførte studiet med behandling (se pkt. 4.4).

#### Dyspnø

I kliniske fase 3-studier blev dyspnø rapporteret hos 12,3 % af de patienter, der fik behandling med mavacamten, sammenlignet med 8,7 % af de patienter, der fik placebo. I EXPLORER-HCM-studiet blev de fleste (67 %) af dyspnø-hændelserne rapporteret efter, at mavacamten var blevet seponeret, med en mediantid til debut på 2 uger (interval: 0,1-4,9) efter den sidste dosis.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er begrænsede erfaringer med overdosering af mavacamten hos mennesker. Mavacamten er blevet givet som en enkelt dosis på op til 144 mg hos patienter med HCM. Der var én alvorlig bivirkning i form af vasovagal reaktion, hypotension og asystoli, som varede 38 sekunder, som blev rapporteret ved denne dosis. Der er blevet administreret doser på op til 25 mg i op til 25 dage hos raske forsøgsdeltagere. En reduktion i LVEF på 20 % eller derover forekom hos 3 ud af 8 deltagere, som blev behandlet med en dosis på 25 mg. Systolisk dysfunktion er det mest sandsynlige udfald af en overdosering med mavacamten. Hvis berettiget, består behandlingen af en overdosering med mavacamten af seponering af behandlingen med mavacamten samt medicinsk understøttende foranstaltninger for at opretholde hæmodynamisk status (f.eks. iværksættelse af inotrop støtte med adrenergika), herunder tæt overvågning af vitale parametre og LVEF samt håndtering af patientens kliniske status. Tidlig administration af aktivt kul kan overvejes ved overdosering af mavacamten for at reducere absorption. Denne anbefaling er baseret på standardbehandling ved overdosering af lægemidler, eftersom anvendelse af aktivt kul til at reducere absorption af mavacamten ikke er blevet specifikt undersøgt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hjerteterapi, andre hjertemidler, ATC-kode: C01EB24

#### Virkningsmekanisme

Mavacamten er en selektiv, allosterisk og reversibel kardiell myosinhæmmer. Mavacamten modulerer antallet af myosinhoveder, der kan gå i kraftgenererende tilstande, og reducerer (eller i tilfælde af HCM normaliserer) således sandsynligheden for dannelse af kraftproducerende systoliske og residuale diastoliske tværbroer. Mavacamten forskyder desuden den samlede myosinpopulation henimod en energibesparende, men rekrutterbar, superrelakseret tilstand. For stor dannelse af tværbroer og dysregulering af myosins superrelakserede tilstand er mekanistiske kendetegn ved HCM, som kan resultere i hyperkontraktilitet, hæmmet relaksation, for stort energiforbrug og belastning af myokardievæggen. Hæmning af kardiell myosin med mavacamten hos HCM-patienter normaliserer kontraktilitet, reducerer dynamisk LVOT-obstruktion og forbedrer kardielle fyldningstryk.

#### Farmakodynamisk virkning

##### LVEF

I EXPLORER-HCM-studiet var middelværdien (SD) for LVEF i hvile 74 % (6) ved *baseline* i begge behandlingsgrupper, og reduktioner i middelværdien for absolut ændring fra *baseline* i LVEF var -4 % (95 % CI: -5,3; -2,5) i mavacamten-gruppen og 0 % (95 % CI: -1,2; 1,0) i placebogruppen i løbet af behandlingsperioden på 30 uger. Ved uge 38 var middelværdien for LVEF efter en 8-ugers afbrydelse af mavacamten den samme som ved *baseline* for begge behandlingsgrupper.

##### LVOT-obstruktion

I EXPLORER-HCM-studiet opnåede patienterne reduktioner i middelværdier for LVOT-gradient i hvile og provokeret (Valsalva) i uge 4, som blev opretholdt i hele studiets varighed på 30 uger. Ved uge 30 var middelværdien for ændring fra *baseline* i LVOT-gradienter i hvile og ved Valsalva henholdsvis -39 (95 % CI: -44,0; -33,2) mmHg og -49 (95 % CI: -55,4; -43,0) mmHg for mavacamten-gruppen og henholdsvis -6 (95 % CI: -10,5; -0,5) mmHg og -12 (95 % CI: -17,6; -6,6) mmHg for placebogruppen. Efter 8 uger med udvaskning af mavacamten svarede middelværdierne for LVEF og LVOT-gradienterne til *baseline* for begge behandlingsgrupper ved uge 38.

##### Hjerteektrofysiologi

Ved HCM kan QT-intervallet være forlænget alene på grund af den underliggende sygdom, i forbindelse med ventrikulær pacing eller i forbindelse med lægemidler med potentiale for QT-forlængelse, som almindeligvis anvendes i HCM-populationen. En eksponeringsresponsanalyse på tværs af alle kliniske studier hos HCM-patienter har vist en koncentrationsafhængig forkortelse af QTcF-intervallet med mavacamten. Middelværdien for placebokorrigeret ændring fra *baseline* hos oHCM-patienter var -8,7 ms (henholdsvis øvre og nedre grænse for 90 % CI -6,7 ms og -10,8 ms) ved medianværdien for *steady-state*  $C_{max}$  på 452 ng/ml. Patienter med længere QTcF-intervaller ved *baseline* havde tendens til at udvise de største forkortelser.

I overensstemmelse med non-kliniske fund i normale hjerter var vedvarende eksponering for supratherapeutiske niveauer af mavacamten, som førte til udtalt depression af systolisk funktion, forbundet med QTc-forlængelse (< 20 ms) i ét klinisk studie med raske forsøgsdeltagere. Der er ikke observeret akutte QTc-forandringer ved sammenlignelige (eller højere) eksponeringer efter enkelte doser. Fundene i raske hjerter tilskrives et adaptivt respons på kardielle mekaniske/funktionelle ændringer (udtalt mekanisk LV-depression), som forekommer som respons på myosin-hæmning i hjerter med normal fysiologi og LV-kontraktilitet.



## Klinisk virkning og sikkerhed

### EXPLORER-HCM

Mavacamten's virkning blev evalueret i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, internationalt fase 3-multicenterstudie med parallelle grupper, med deltagelse af 251 voksne patienter med NYHA klasse II og III oHCM, LVEF  $\geq 55$  % og LVOT-peakgradient  $\geq 50$  mmHg i hvile eller med provokation på tidspunktet for oHCM-diagnosticering og Valsalva LVOT-gradient  $\geq 30$  mmHg ved screening. Størstedelen af patienterne fik HCM-baggrundsbehandling, i alt 96 % i mavacamten-gruppen (betablokkere 76 %, calciumantagonister 20 %) og 87 % i placebogruppen (betablokkere 74 %, calciumantagonister 13 %).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten en startdosis på 5 mg mavacamten (123 patienter) eller matchende placebo (128 patienter) én gang dagligt i 30 uger. Dosis blev justeret regelmæssigt for at optimere patienternes respons (fald i LVOT-gradient med Valsalva-manøvre) og opretholde LVEF  $\geq 50$  % og blev desuden vejledt af plasmakoncentrationer af mavacamten. Inden for dosisintervallet på 2,5 mg til 15 mg fik i alt 60 patienter 5 mg og 40 patienter fik 10 mg. I løbet af studiet havde 3 ud af 7 patienter, som fik mavacamten, LVEF  $< 50$  % forud for besøget i uge 30 og afbrød midlertidigt doseringen; 2 patienter genoptog behandlingen med den samme dosis, og 1 patient fik dosis reduceret fra 10 mg til 5 mg.

Tildeling af behandling blev inddelt efter NYHA-klasse (II eller III) ved *baseline*, nuværende behandling med betablokkere (ja eller nej) og typen af ergometer (løbebånd eller motionscykel) anvendt til vurdering af maksimalt iltforbrug ( $pVO_2$ ). Patienter, som fik dobbelt baggrundsbehandling med betablokker og calciumantagonist eller disopyramid eller ranolazin, blev ekskluderet. Patienter med kendt infiltrativ sygdom eller ophobningssygdom, som forårsager kardiell hypertrofi, som ligner oHCM, såsom Fabrys sygdom, amyloidose eller Noonans syndrom med hypertrofi af venstre ventrikel, blev også ekskluderet.

Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var afbalanceret mellem mavacamten og placebo. Gennemsnitsalderen var 59 år, 54 % (mavacamten) vs. 65 % (placebo) var mænd, middelværdien for *body mass index* (BMI) var 30 kg/m<sup>2</sup>, middelværdien for hjertefrekvens var 63 slag pr. minut, middelværdien for blodtryk var 128/76 mmHg, og 90 % var kaukasiere. Ved *baseline* var ca. 73 % af de randomiserede forsøgsdeltagere NYHA-klasse II, og 27 % var NYHA-klasse III. Middelværdien for LVEF var 74 %, og middelværdien for Valsalva LVOT var 73 mmHg. 8 % havde tidligere gennemgået septal reduktionsbehandling, 75 % fik betablokkere, 17 % fik calciumantagonister, 14 % havde atrieflimren i anamnesen, og 23 % havde en implantabel kardioverter defibrillator (23 %). I EXPLORER-HCM var der 85 patienter i alderen 65 år eller derover, og 45 patienter fik mavacamten.

Det primære endepunkt omfattede en ændring ved uge 30 i motionskapacitet målt vha.  $pVO_2$  og symptomer målt vha. NYHA-funktionsklassifikation, defineret som en forbedring i  $pVO_2$  med  $\geq 1,5$  ml/kg/min og en forbedring i NYHA-klasse med mindst 1 ELLER en forbedring af  $pVO_2$  med  $\geq 3,0$  ml/kg/min og ingen forværring i NYHA-klasse.

En større andel af de patienter, der fik behandling med mavacamten, opfyldte det primære og de sekundære endepunkter ved uge 30 sammenlignet med placebo (se tabel 4).

**Tabel 4: Analyse af det primære sammensatte endepunkt og sekundære endepunkter fra EXPLORER-HCM-studiet**

	<b>Mavacamten N = 123</b>	<b>Placebo N = 128</b>
<b>Patienter, der opnåede det primære endepunkt ved uge 30, n (%)</b>	45 (37 %)	22 (17 %)
Behandlingsforskel (95 % CI)	19,4 (8,67; 30,13)	
p-værdi	0,0005	

	<b>Mavacamten N = 123</b>	<b>Placebo N = 128</b>
<b>Ændring fra baseline i LVOT-peakgradient efter fysisk aktivitet ved uge 30, mmHg</b>	N = 123	N = 128
Middel (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Behandlingsforskel* (95 % CI)	-35 (-43; -28)	
p-værdi	< 0,0001	
<b>Ændring fra baseline til uge 30 i pVO<sub>2</sub>, ml/kg/min</b>	N = 123	N = 128
Middel (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Behandlingsforskel* (95 % CI)	1,4 (0,6; 2)	
p-værdi	< 0,0006	
<b>Patienter med forbedring af NYHA-klasse <math>\geq</math> 1 ved uge 30</b>	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Behandlingsforskel (95 % CI)	34 (22, 45)	
p-værdi	< 0,0001	
<b>Ændring fra baseline til uge 30 i KCCQ-23 CSS<sup>†</sup></b>	N = 92	N = 88
Middel (SD)	14 (14)	4 (14)
Behandlingsforskel* (95 % CI)	9 (5; 13)	
p-værdi	< 0,0001	
<b>Baseline</b>	N = 99	N = 97
Middel (SD)	71 (16)	71 (19)
<b>Ændring fra baseline til uge 30 i HCMSQ SoB-domænescore<sup>‡</sup></b>	N = 85	N = 86
Middel (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Behandlingsforskel* (95 % CI)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
p-værdi	< 0,0001	
<b>Baseline</b>	N = 108	N = 109
Middel (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

\* Mindste kvadraters middelforskel

<sup>†</sup> KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. KCCQ-23 CSS er afledt af TSS-score (Total Symptoms Score) og PL-score (Physical Limitations Score) i KCCQ-23. CSS er i intervallet fra 0 til 100, og højere scorer repræsenterer bedre helbredsstatus. Der blev først observeret en signifikant virkning af behandlingen på KCCQ-23 CSS til fordel for mavacamten ved uge 6 og denne forblev konstant til og med uge 30.

<sup>‡</sup> HCMSQ SoB = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath. HCMSQ SoB-domænescore måler hyppighed og sværhedsgrad af åndenød. HCMSQ SoB-domænescore ligger i intervallet fra 0 til 18, hvor lavere scorer repræsenterer åndenød i lavere grad. Der blev først observeret en signifikant virkning af behandlingen på HCMSQ SoB til fordel for mavacamten ved uge 4 og denne forblev konstant til og med uge 30.

Et udvalg af demografiske karakteristika, sygdomskaracteristika ved *baseline* og samtidige lægemidler ved *baseline* blev undersøgt for deres indflydelse på endepunkterne. Resultaterne af den primære analyse var konsekvent bedre for mavacamten på tværs af alle analyserede delgrupper.

### VALOR-HCM

Mavacamten virkning blev evalueret i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase 3-studie med en varighed på 16 uger hos 112 patienter med symptomatisk oHCM, som var egnede til septal reduktionsbehandling (SRT). Patienter med svær symptomatisk lægemiddelrefraktær oHCM og NYHA-klasse III/IV eller NYHA-klasse II med anstrengelsesudløst synkope eller nærsynkope blev inkluderet i studiet. Patienterne skulle have LVOT-peakgradient  $\geq$  50 mmHg i hvile eller med provokation og LVEF  $\geq$  60 %. Patienterne skulle være henvist eller under aktiv overvejelse til SRT inden for de foregående 12 måneder og skulle have aktivt overvejet at få en tid til indgrebet.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få behandling med mavacamten eller placebo én gang dagligt. Dosis blev justeret regelmæssigt inden for dosisintervallet 2,5 mg til 15 mg for at optimere patientens respons.

Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var afbalanceret mellem mavacamten og placebo. Gennemsnitsalderen var 60,3 år, 51 % var mænd, middelværdien for BMI var 31 kg/m<sup>2</sup>, middelværdien for hjertefrekvens var 64 slag pr. minut, middelværdien for blodtryk var 131/74 mmHg, og 89 % var kaukasiere. Ved *baseline* var ca. 7 % af de randomiserede forsøgsdeltagere NYHA-klasse II, og 92 % var NYHA-klasse III. 46 % fik betablokkere som monoterapi, 15 % fik calciumantagonister som monoterapi, 33 % fik en varierende kombination af betablokkere og calciumantagonister, og 20 % fik disopyramid alene eller i kombination med anden behandling. I VALOR-HCM var der 45 patienter i alderen 65 år eller derover, og 24 patienter fik mavacamten.

Det blev påvist, at mavacamten var bedre end placebo i forhold til at opfylde det primære sammensatte endepunkt ved uge 16 (se tabel 5). Det primære endepunkt var sammensat af

- at patienten besluttede at fortsætte med SRT før eller ved uge 16 eller
- patienter, som forblev egnede til SRT (LVOT-gradient på  $\geq 50$  mmHg og NYHA-klasse III-IV, eller NYHA-klasse II med anstrengelsesudløst synkope eller nærsynkope) ved uge 16.

Virkingen af behandling med mavacamten på LVOT-obstruktion, funktionel kapacitet, helbredsstatus og kardielle biomarkører blev vurderet i form af en ændring fra *baseline* til og med uge 16 i LVOT-gradient efter fysisk aktivitet, andel af patienter med forbedring i NYHA-klasse, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP og kardiell troponin I. I VALOR-HCM-studiet viste hierarkisk test af sekundære endepunkter for virkning signifikant forbedring i mavacamten-gruppen sammenlignet med placebogruppen (tabel 5).

**Tabel 5: Analyse af det primære sammensatte endepunkt og sekundære endepunkter fra VALOR-HCM-studiet**

	<b>Mavacamten N = 56</b>	<b>Placebo N = 56</b>
<b>Patienter, der opnåede det primære sammensatte endepunkt ved uge 16, n (%)</b>	10 (17,9)	43 (76,8)
Behandlingsforskel (95 % CI)	58,9 (44,0; 73,9)	
p-værdi	< 0,0001	
Patientens beslutning om at fortsætte med SRT	2 (3,6)	2 (3,6)
Egnet til SRT ud fra vejledende kriterier	8 (14,3)	39 (69,6)
SRT-status kan ikke evalueres (tilskrevet som primært endepunkt opfyldt)	0 (0,0)	2 (3,6)
<b>Ændring fra <i>baseline</i> i LVOT-peakgradient efter fysisk aktivitet ved uge 16 (mmHg)</b>	N = 55	N = 53
Middel (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Behandlingsforskel* (95 % CI)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
p-værdi	< 0,0001	
<b>Patienter med forbedring af NYHA-klasse <math>\geq 1</math> ved uge 16</b>	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Behandlingsforskel (95 % CI)	41,1 (24,5 %; 57,7 %)	
p-værdi	< 0,0001	

	<b>Mavacamten N = 56</b>	<b>Placebo N = 56</b>
<b>Ændring fra baseline til uge 16 i KCCQ-23 CSS<sup>†</sup></b>	N = 55	N = 53
Middel (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Behandlingsforskel* (95 % CI)	9,5 (4,9; 14,0)	
p-værdi	< 0,0001	
<i>Baseline</i>	N = 56	N = 56
Middel (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
<b>Ændring fra baseline til uge 16 i NT-proBNP</b>	N = 55	N = 53
ng/l geometrisk middelforhold	0,35	1,13
Geometrisk middelforhold mavacamten/placebo (95 % CI)	0,33 (0,27; 0,42)	
p-værdi	< 0,0001	
<b>Ændring fra baseline til uge 16 i kardiell troponin I</b>	N = 55	N = 53
ng/l geometrisk middelforhold	0,50	1,03
Geometrisk middelforhold mavacamten/placebo (95 % CI)	0,53 (0,41; 0,70)	
p-værdi	< 0,0001	

\* Mindste kvadraters middelforskel.

<sup>†</sup> KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. KCCQ-23 CSS er afledt af TSS-score (Total Symptoms Score) og PL-score (Physical Limitations Score) i KCCQ-23. CSS er i intervallet fra 0 til 100, og højere scorer repræsenterer bedre helbredsstatus.

I VALOR-HCM-studiet viste et sekundært effektmål af NT-proBNP ved uge 16 (se tabel 5) en vedvarende reduktion fra *baseline* efter behandling med mavacamten sammenlignet med placebo, som svarede til den, der blev set i EXPLORER-HCM ved uge 30.

En eksploratorisk analyse af venstre ventrikels masseindeks (LVMI) og venstre atriums volumenindeks (LAVI) viste reduktioner hos patienter, der var blevet behandlet med mavacamten, sammenlignet med placebo i EXPLORER-HCM og VALOR-HCM.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med CAMZYOS i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af HCM (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Mavacamten absorberes let med en median  $t_{max}$  på 1 time (interval: 0,5 til 3 timer) efter oral administration, med en estimeret oral biotilgængelighed på ca. 85 % inden for det kliniske dosisinterval. Stigningen i mavacamten-eksponering er generelt dosisproportional efter doser af mavacamten én gang dagligt (2 mg til 48 mg).

Efter en enkelt dosis af 15 mg mavacamten er  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$  henholdsvis 47 % og 241 % højere ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus sammenlignet med normal metaboliseringsstatus. Middelværdien for halveringstid er forlænget ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus sammenlignet med normal metaboliseringsstatus (henholdsvis 23 dage vs. 6 til 9 dage).

Farmakokinetisk variabilitet mellem forsøgsdeltagere er moderat, med en variationskoefficient for eksponering på ca. 30-50 % for  $C_{max}$  og AUC.

Et fedtrigt, kalorietæt måltid forsinkede absorption, hvilket resulterede i en median  $t_{max}$  på 4 timer (interval: 0,5 til 8 timer) ved indtagelse af føde sammenlignet med 1 time i fastende tilstand. Administration ved måltider resulterede i et fald på 12 % i  $AUC_{0-inf}$ . Dette fald anses dog ikke for at være klinisk signifikant. Mavacamten kan administreres ved eller mellem måltider.

Da mavacamten titreres ud fra klinisk respons (se pkt. 4.2), er simulerede eksponeringer ved *steady-state* sammenfattet vha. dosering tilpasset den enkelte patients fænotype (tabel 6).

**Tabel 6 Simuleret gennemsnitlig koncentration ved *steady-state* efter dosis og CYP2C19-fænotype hos patienter, titreret til virkning ud fra Valsalva-LVOT og LVEF**

Dosis	Medianværdi for koncentration (ng/ml)				
	Dårlig metaboliseringsstatus	Intermediær metaboliseringsstatus	Normal metaboliseringsstatus	Hurtig metaboliseringsstatus	Ultrahurtig metaboliseringsstatus
2,5 mg	451,9	274,0	204,9	211,3	188,3
5 mg	664,9	397,8	295,4	311,5	300,5

### Fordeling

Plasmaproteinbinding af mavacamten er 97-98 % i kliniske studier. Blod/plasma-koncentrationsforholdet er 0,79. Det tilsyneladende fordelingsvolumen (Vd/F) lå i intervallet 114 l til 206 l. Der er ikke udført specifikke studier til vurdering af fordeling af mavacamten hos mennesker, men dataene stemmer overens med et højt fordelingsvolumen.

På baggrund af 10 mandlige forsøgsdeltagere, der fik doser i op til 28 dage, ansås den mængde af mavacamten, der blev fordelt til sæd, for at være lav.

### Biotransformation

Mavacamten metaboliseres i omfattende grad, primært gennem CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) og CYP2C9 (7,6 %), baseret på reaktionsfænotypebestemmelse *in vitro*. Metaboliseringen forventes at blive drevet gennem alle tre metaboliseringsveje, og primært gennem CYP2C19 ved intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig CYP2C19-metaboliseringsstatus. Der er blevet påvist tre metabolitter i humant plasma. Eksponeringen for den hyppigst forekommende metabolit MYK-1078 i humant plasma var mindre end 4 % af eksponeringen for mavacamten, og de andre to metabolitter havde eksponeringer på mindre end 3 % af eksponeringen for mavacamten, hvilket tyder på, at disse ville have minimal til ingen indvirkning på mavacamten's samlede aktivitet. Ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus metaboliseres mavacamten primært af CYP3A4. Der foreligger ingen data om metaboliseringsprofil ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus.

### Mavacamten's indvirkning på andre CYP-enzym

På baggrund af non-kliniske data er mavacamten ikke en hæmmer af CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 eller 3A4 i klinisk relevante koncentrationer ved en dosis på op til 5 mg ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus og ved en dosis på op til 15 mg ved intermediær til ultrahurtig CYP2C19-metaboliseringsstatus.

### Mavacamten's indvirkning på transportører

*In vitro*-data tyder på, at mavacamten ikke er en hæmmer af større efflukstransportører (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 eller MATE2-K) eller større optagstransportører (organiske aniontransporterende polypeptider [OATP'er], organiske kationtransportører [OCT'er] eller organiske aniontransportører [OAT'er]) ved terapeutiske koncentrationer ved en dosis på op til 5 mg ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus og ved en dosis på op til 15 mg ved intermediær til ultrahurtig CYP2C19-metaboliseringsstatus.

### Elimination

Mavacamten udskilles fra plasma primært gennem metabolisering via cytochrom P450-enzym. Terminal halveringstid er 6 til 9 dage ved normal CYP2C19-metaboliseringsstatus og 23 dage ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus.

Halveringstiden anslås at være 6 dage ved ultrahurtig CYP2C19-metaboliseringsstatus, 8 dage ved hurtig CYP2C19-metaboliseringsstatus og 10 dage ved intermediær CYP2C19-metaboliseringsstatus.

Lægemeddelakkumulation forekommer med et akkumulationsforhold på omtrent 2 gange for  $C_{max}$  og omtrent 7 gange for AUC ved normal CYP2C19-metaboliseringsstatus. Akkumulationen afhænger af CYP2C19-metaboliseringsstatus, og den største akkumulation er observeret ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus. Ved *steady-state* er maks.-til-min.-plasmakoncentrationsforholdet ved dosering én gang dagligt ca. 1,5.

Efter en enkelt dosis på 25 mg af  $^{14}C$ -mærket mavacamten ved normal CYP2C19-metaboliseringsstatus blev 7 % og 85 % af den samlede radioaktivitet genfundet i henholdsvis fæces og urin ved normal CYP2C19-metaboliseringsstatus. Uomdannet aktivt stof udgjorde ca. 1 % og 3 % af den administrerede dosis i henholdsvis fæces og urin.

#### CYP2C19-fænotype

Polymorft CYP2C19 er det primære enzym, der er involveret i metabolisme af mavacamten. En person, som er bærer af to alleler med normal funktion, har normal CYP2C19-metaboliseringsstatus (f.eks. \*1/\*1). En person, som er bærer af to ikke-funktionelle alleler, har dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus (f.eks. \*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3).

Forekomsten af personer med en CYP2C19-fænotype, der er dårlig metabolisator, ligger i intervallet mellem ca. 2 % hos kauasiere til 18 % i asiatiske populationer.

#### Linearitet/non-linearitet

Eksposering for mavacamten steg ca. dosisproportionalt mellem 2 mg og 48 mg og forventes at resultere i dosisproportional stigning i eksposering over hele det terapeutiske interval på 2,5 mg til 5 mg ved dårlig CYP2C19-metaboliseringsstatus og 2,5 mg til 15 mg ved intermediær til ultrahurtig CYP2C19-metaboliseringsstatus.

#### Særlige populationer

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i mavacamten's farmakokinetik ved brug af farmakokinetisk populationsmodellering baseret på alder, køn, race eller etnisk oprindelse.

#### Nedsat leverfunktion

Der blev udført et farmakokinetisk enkelt dosisstudie hos patienter med let (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsat leverfunktion samt en kontrolgruppe med normal leverfunktion. Mavacamten-eksponeringer (AUC) steg henholdsvis 3,2 gange og 1,8 gange hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Der var ingen indvirkning på leverfunktionen ved  $C_{max}$ , hvilket svarer til ingen ændring i absorptionsrate og/eller fordelingsvolumen. Den mængde mavacamten, der blev udskilt i urin i alle 3 undersøgte grupper, var 3 %. Der er ikke udført et dedikeret farmakokinetisk studie hos patienter med svært (Child-Pugh-klasse C) nedsat leverfunktion.

#### Nedsat nyrefunktion

Omtrent 3 % af en mavacamten dosis udskilles i urinen som moderstof. En farmakokinetisk populationsanalyse, som omfattede eGFR ned til 29,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, påviste ingen korrelation mellem nyrefunktion og eksposering. Der er ikke udført et dedikeret farmakokinetisk studie hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Toksikologiske fund var generelt relateret til uønskede reduktioner i hjertefunktion i overensstemmelse med overdreven primær farmakologi hos raske dyr. Disse virkninger forekom ved klinisk relevante eksposeringer.

## Reproduktionstoksicitet og fertilitet

I studier af reproduktionstoksicitet var der ingen dokumentation for mavacamtens indvirkning på han- eller hunrotters parring og fertilitet eller på levedygtighed og fertilitet af moderdyrenes afkom ved nogen af de testede doser. Mavacamtens plasmaeksponeringer (AUC) ved de højeste testede doser var dog lavere end hos mennesker ved den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD).

## Embryoføtal og postnatal udvikling

Mavacamten havde en negativ indvirkning på embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner. Ved oral administration af mavacamten til drægtige rotter under organogenesen blev der set reduceret fostermiddelvægt, stigninger i post-implantationstab og føtale misdannelser (viscerale og skeletale) ved klinisk relevante eksponeringer. Viscerale misdannelser omfattede hjertemisdannelser hos fostre, herunder én total situs inversus, mens skeletale misdannelser overvejende manifesterede sig som øgede forekomster af fusionerede sternebrae.

Ved oral administration af mavacamten til drægtige kaniner under organogenese blev der set viscerale og skeletale misdannelser, bestående af misdannelser af store kar (dilatation af truncus pulmonalis og/eller aortabuen), ganespalte og højere forekomster af fusionerede sternebrae. Maternelle plasmaeksponeringsniveauer (AUC) ved dosisniveauet uden virkning for embryoføtal udvikling hos begge arter var mindre end dem hos mennesker ved MRHD.

I et studie af præ- og postnatal udvikling resulterede administration af mavacamten til drægtige rotter fra gestationsdag 6 til laktations/post-partum-dag 20 ikke i bivirkninger hos moderdyr eller afkom, som var blevet eksponeret dagligt fra før fødslen (*in utero*) til laktation. Den maternelle eksponering var mindre end MRHD. Der foreligger ingen oplysninger om udskillelse af mavacamten i mælken hos dyr.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Kapselindhold

Silica, kolloid  
Mannitol (E421)  
Hypromellose (E464)  
Croscarmellosenatrium (E468)  
Magnesiumstearat

#### Kapselskal

##### Alle styrker

Gelatine  
Titandioxid (E171)

##### CAMZYOS 2,5 mg hårde kapsler

Sort jernoxid (E172)  
Rød jernoxid (E172)

##### CAMZYOS 5 mg hårde kapsler

Gul jernoxid (E172)

##### CAMZYOS 10 mg hårde kapsler

Rød jernoxid (E172)

CAMZYOS 15 mg hårde kapsler

Sort jernoxid (E172)

Printblæk

Sort jernoxid (E172)

Shellak (E904)

Propylenglycol (E1520)

Ammoniakopløsning, koncentreret (E527)

Kaliumhydroxid (E525)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polyvinylchlorid (PVC)/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE)/aluminiumsfolieblister med 14 hårde kapsler.

Pakningsstørrelser med 14, 28 eller 98 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

EU/1/23/1716/001-012



**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. juni 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for lanceringen af CAMZYOS i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale uddannelsesprogrammets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter ved programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Formålet med uddannelsesprogrammet er at gøre sundhedspersoner og patienter opmærksomme på vigtige risici ved CAMZYOS.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner, der ordinerer CAMZYOS, i hver medlemsstat, hvor CAMZYOS markedsføres, har adgang til/får udleveret informationspakken til sundhedspersoner:

- Oplysninger om, hvor man kan finde det nyeste produktresumé (SmPC)
- Tjekliste til sundhedspersoner
- Patientbrochure
- Patientkort

**Tjekliste til sundhedspersoner** vil indeholde følgende budskaber:

Inden behandlingen påbegyndes

*Patienter i den fertile alder*

- Bekræft, at der foreligger en negativ graviditetstest.
- Oplys om risikoen for embryoføtal toksicitet forbundet med CAMZYOS.
- Rådgiv om behovet for at undgå graviditet og behovet for at bruge en sikker præventionsform under behandling med CAMZYOS, og i 6 måneder efter seponering.
- Instruér patienterne i at kontakte dig eller et andet medlem af dit sundhedsteam med det samme, hvis de bliver gravide eller har mistanke om, at de er gravide.

*Alle patienter*

- Udfør en ekkokardiogramudredning og bekræft, at patientens venstre ventrikels udrykningsfraktion (LVEF) er  $\geq 55$  %, inden behandlingen påbegyndes.
- Der skal foretages genotypebestemmelse af CYP2C19-fænotype hos patienterne for at fastlægge, hvilken dosis af CAMZYOS de skal have.
- Kontrollér, om der er mulige interaktioner med CAMZYOS og ethvert andet lægemiddel (herunder receptpligtige lægemidler og håndkøbslægemidler), naturlægemidler og grapefrugtjuice. Der findes detaljeret vejledning om dosisændringer/kontraindikationer ved samtidig administration af andre lægemidler, på baggrund af patientens CYP2C19-fænotypestatus, i produktresuméet (tabel 1 og tabel 2 i pkt. 4).
- Informér patienten om risikoen for hjerteinsufficiens forbundet med CAMZYOS, og at patienten skal kontakte deres sundhedsperson eller søge læge med det samme, hvis de oplever forværret, vedvarende eller nyopstået dyspnø, brystsmertesmerter, træthed, palpitationer eller hævede ben.
- Rådgiv patienten om risikoen for mulige interaktioner med CAMZYOS og om, at patienten ikke må påbegynde nye lægemidler, holde op med at tage eksisterende lægemidler eller ændre dosis af eksisterende lægemidler uden først at tale med dig.
- Udlever patientbrochuren, og gør patienten opmærksom på patientkortet i brochuren.

Under behandlingen ved hvert klinisk besøg (som beskrevet i produktresuméet)

*Patienter i den fertile alder*

- Mind patienterne om risikoen for embryoføtal toksicitet forbundet med CAMZYOS.
- Rådgiv om behovet for at undgå graviditet og behovet for at bruge en sikker præventionsform under behandlingen og i 6 måneder efter seponering.
- Kontrollér regelmæssigt graviditetsstatus under hele behandlingen.
- Instruér patienterne i at kontakte dig eller et andet medlem af dit sundhedsteam med det samme, hvis de bliver gravide eller har mistanke om, at de er gravide.

*Alle patienter*

- Bekræft, at LVEF er  $\geq 50$  % vha. ekkokardiogram. Hvis LVEF er  $< 50$  % ved et hvilket som helst besøg, skal behandlingen afbrydes i mindst 4 uger, og indtil LVEF er  $\geq 50$  %.
- Vurdér LVOT-gradienten med Valsalva-manøvre, og juster dosis i henhold til retningslinjerne i produktresuméets pkt. 4.2.
- Udred patienten for tegn og symptomer på samt kliniske fund vedrørende hjerteinsufficiens ifølge retningslinjerne i produktresuméets pkt. 4.2 og 4.4.
- Undersøg, om der er samtidige sygdomme såsom infektioner eller arytmier (f.eks. atrieflimren eller en anden ukontrolleret takyarytmi).
- Kontrollér, om der er interaktioner med CAMZYOS og ethvert andet lægemiddel (herunder receptpligtige lægemidler og håndkøbslægemidler), naturlægemidler og grapefrugtjuice, som patienten er begyndt at tage, har ændret dosis af eller planlægger at tage i fremtiden. Der findes

detaljeret vejledning om dosisændringer/kontraindikationer ved samtidig administration af andre lægemidler, på baggrund af patientens CYP2C19-fænotypestatus, i produktresuméet (tabel 1 og tabel 2 i pkt. 4).

- Mind patienten om risiciene forbundet med CAMZYOS og om, at patienten skal kontakte deres sundhedsperson eller søge læge med det samme, hvis de oplever forværret, vedvarende eller nyopstået dyspnø, brystsmerte, træthed, palpitationer eller hævede ben.
- Rådgiv patienten om risiciene for mulige interaktioner, der involverer CAMZYOS.
- Rådgiv patienten om, hvad der skal gøres i tilfælde af en overdosis eller en glemt eller forsinket dosis.
- Udlever eventuelt patientbrochuren og patientkortet til patienten.

Efter behandlingen

*Patienter i den fertile alder*

- Informér patienten om behovet for at undgå graviditet og behovet for at bruge en sikker præventionsform i 6 måneder efter seponering af CAMZYOS.

**Patientkortet** vil indeholde følgende hovedbudskaber:

- Instruktioner til patienten: Hav altid dette kort på dig. Fortæl alle sundhedspersoner, der behandler dig, at du tager CAMZYOS.
- CAMZYOS er indiceret til behandling af symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Se patientbrochuren og indlægssedlen for at få flere oplysninger, eller kontakt <insert local BMS contact>.

*Sikkerhedsoplysninger til patienter i den fertile alder* (skal fremgå først på kortet):

- CAMZYOS kan skade det ufødte barn, hvis det anvendes under graviditeten.
- Du må ikke tage CAMZYOS, hvis du er gravid, eller hvis du kan blive gravid og ikke bruger en sikker præventionsform.
- Hvis du kan blive gravid, skal du bruge en sikker præventionsform under hele behandlingen og i 6 måneder efter din sidste dosis.
- Tal med lægen, hvis du overvejer at blive gravid.
- Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller hvis du er gravid, skal du straks kontakte den ordinerende læge eller din praktiserende læge.

*Sikkerhedsoplysninger til alle patienter:*

- Kontakt straks den ordinerende læge eller din praktiserende læge eller søg anden lægehjælp, hvis du oplever nyopståede eller forværrede symptomer på hjertesvigt, herunder åndenød, smerter i brystet, træthed, hjertebanken (palpitationer) eller hævede ben.
- Fortæl den ordinerende læge eller din praktiserende læge om alle nye eller eksisterende lidelser.
- Fortæl den ordinerende læge, din praktiserende læge eller apotekspersonalet, at du er i behandling med CAMZYOS, inden du begynder at tage et nyt lægemiddel (dette gælder både receptpligtige lægemidler og håndkøbslægemidler) eller naturlægemidler, da visse af dem kan øge mængden af CAMZYOS i kroppen og gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger (hvoraf nogle kan være alvorlige). Du må ikke holde op med at tage eller ændre dosis af lægemidler eller naturlægemidler, som du allerede tager, uden først at tale med lægen eller apotekspersonalet, da andre lægemidler kan påvirke den måde, som CAMZYOS virker på.

Udfyld dette afsnit, eller bed den læge, der har ordineret CAMZYOS, om at udfylde det.

Patientens navn:

Ordinerende læges navn:

Telefonnummer i arbejdstiden:

Telefonnummer uden for arbejdstid:

Hospitalets navn (hvis relevant):

**Patientbrochuren** vil indeholde følgende hovedbudskaber:

*Budskaber om risikoen for embryoføtal toksicitet anføres først på en side, der kan rives ud:*

Hvis du kan blive gravid, skal du læse oplysningerne nedenfor, inden du begynder på behandlingen med CAMZYOS. Gem denne side, du kan få behov for at læse den senere.

- Du må ikke tage CAMZYOS, hvis du er gravid, eller hvis du kan blive gravid og ikke bruger en sikker præventionsform, da CAMZYOS kan skade et ufødt barn.
- Hvis du kan blive gravid, skal der foreligge en bekræftet negativ graviditetstest, før du begynder at tage CAMZYOS.
- Du skal bruge en sikker præventionsform under behandlingen og i 6 måneder efter din sidste dosis CAMZYOS. Tal med lægen om, hvilken eller hvilke præventionsformer, der er bedst egnede til dig.
- Tal med lægen, hvis du overvejer at blive gravid.
- Hvis du har mistanke om, at du kan være gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du får CAMZYOS, skal du straks fortælle det til den ordinerende læge eller din praktiserende læge. Den ordinerende læge eller din praktiserende læge vil tale med dig om behandlingsmulighederne.

*På de efterfølgende sider:*

- Hav altid patientkortet på dig, og fortæl alle sundhedspersoner, der behandler dig, at du tager CAMZYOS.
- En kort beskrivelse af ekkokardiogrammer og hvorfor de er vigtige.
- CAMZYOS og hjertesvigt
  - Hjertesvigt på grund af systolisk dysfunktion er en alvorlig tilstand, som nogle gange har dødelig udgang.
  - Kontakt straks den ordinerende læge eller din praktiserende læge, eller søg anden lægehjælp, hvis du oplever nyopståede eller forværrede symptomer på hjertesvigt, herunder åndenød, smerter i brystet, træthed, hjertebanken (palpitationer) eller hævede ben.
  - Fortæl den ordinerende læge eller din praktiserende læge om alle nye eller eksisterende lidelser, du oplever før og under behandlingen med CAMZYOS.
- CAMZYOS og interaktioner
  - Nogle lægemidler, herunder håndkøbslægemidler og visse naturlægemidler, kan påvirke mængden af CAMZYOS i kroppen og gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger (hvoraf nogle kan være alvorlige).
  - Fortæl den ordinerende læge, din praktiserende læge eller apotekspersonalet om alle de receptpligtige lægemidler, håndkøbslægemidler og naturlægemidler, du tager, også selvom du ikke tager dem hver dag.
  - Du må ikke begynde at tage, holde op med at tage eller ændre dosis af et lægemiddel eller naturlægemiddel, uden at tale med den ordinerende læge, din praktiserende læge eller apotekspersonalet.
  - Nogle eksempler på produkter, der kan påvirke, hvor meget CAMZYOS der er i kroppen, er vist i tabel 1. Bemærk, at disse eksempler er vejledende, og udgør ikke en udtømmende liste over alle lægemidler, der findes i denne kategori. Periodisk brug af produkter, der kan påvirke mængden af CAMZYOS i kroppen, herunder receptpligtige lægemidler, håndkøbslægemidler, naturlægemidler og grapefrugtjuice, frarådes.  
Produkter i tabel 1 "Eksempler på produkter, der kan påvirke CAMZYOS":
    - Omeprazol, esomeprazol
    - Verapamil, diltiazem
    - Clarithromycin, rifampicin
    - Fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
    - Fluoxetin, fluvoxamin
    - Ritonavir, cobicistat
    - Grapefrugtjuice

- Hvornår skal jeg søge læge
  - Fortæl alle sundhedspersoner, der behandler dig, om eventuelle bivirkninger, der opstår, mens du tager CAMZYOS, også hvis de ikke står i patientbrochuren.
  - Kontakt straks den ordinerende læge eller din praktiserende læge, eller søg anden lægehjælp, hvis du oplever nyopståede eller forværrede symptomer på hjertesvigt, herunder åndenød, smerter i brystet, træthed, hjertebanken (palpitationer) eller hævede ben.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 2,5 mg hårde kapsler  
mavacamten

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 2,5 mg mavacamten.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler

14 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
98 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Brug en enkelt kapsel til en ordineret dosis.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1716/001 (pakningsstørrelse med 14 hårde kapsler)  
EU/1/23/1716/002 (pakningsstørrelse med 28 hårde kapsler)  
EU/1/23/1716/009 (pakningsstørrelse med 98 hårde kapsler)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CAMZYOS 2,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 2,5 mg kapsler  
mavacamten

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 5 mg hårde kapsler  
mavacamten

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 5 mg mavacamten.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler

14 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
98 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Brug en enkelt kapsel til en ordineret dosis.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1716/003 (pakningsstørrelse med 14 hårde kapsler)  
EU/1/23/1716/004 (pakningsstørrelse med 28 hårde kapsler)  
EU/1/23/1716/010 (pakningsstørrelse med 98 hårde kapsler)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CAMZYOS 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 5 mg kapsler  
mavacamten

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 10 mg hårde kapsler  
mavacamten

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 10 mg mavacamten.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler

14 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
98 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Brug en enkelt kapsel til en ordineret dosis.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1716/005 (pakningsstørrelse med 14 hårde kapsler)  
EU/1/23/1716/006 (pakningsstørrelse med 28 hårde kapsler)  
EU/1/23/1716/011 (pakningsstørrelse med 98 hårde kapsler)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CAMZYOS 10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 10 mg kapsler  
mavacamten

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 15 mg hårde kapsler  
mavacamten

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 15 mg mavacamten.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler

14 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
98 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Brug en enkelt kapsel til en ordineret dosis.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1716/007 (pakningsstørrelse med 14 hårde kapsler)  
EU/1/23/1716/008 (pakningsstørrelse med 28 hårde kapsler)  
EU/1/23/1716/012 (pakningsstørrelse med 98 hårde kapsler)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CAMZYOS 15 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 15 mg kapsler  
mavacamten

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**CAMZYOS 2,5 mg hårde kapsler**

**CAMZYOS 5 mg hårde kapsler**

**CAMZYOS 10 mg hårde kapsler**

**CAMZYOS 15 mg hårde kapsler**

mavacamten

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et patientkort og en patientbrochure. Læs dem grundigt, og følg anvisningerne i dem.
- Vis altid patientkortet til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du skal på hospitalet.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CAMZYOS
3. Sådan skal du tage CAMZYOS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### **Virkning**

CAMZYOS indeholder det aktive stof mavacamten. Mavacamten er en reversibel kardiel myosinhæmmer, hvilket betyder, at det ændrer den måde, muskelproteinet myosin virker på i hjertemuskelceller.

##### **Anvendelse**

CAMZYOS bruges til at behandle voksne med en type hjertesygdom, der kaldes obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM).

##### **Om obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati**

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en lidelse, hvor væggene i venstre hjertekammer (ventrikel) trækker sig hårdere sammen og bliver tykkere end normalt. Efterhånden som væggene bliver tykkere, kan de blokere (obstruere) blodgennemstrømningen ud af hjertet og kan desuden gøre hjertet stift. Denne blokering gør det sværere for blodet at strømme ind og ud af hjertet og blive pumpet rundt i kroppen med hvert hjerteslag, en tilstand kaldet obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM). Symptomerne på oHCM er: smerter i brystet og åndenød (især ved fysisk anstrengelse), træthed, unormal hjerterytme, svimmelhed, en følelse af at være ved at besvime, besvimelse (synkope) og hævede ankler, fødder, ben, mave og/eller blodårer i halsen.

## **Sådan virker CAMZYOS**

CAMZYOS får hjertet til ikke at trække sig så kraftigt sammen, og det reducerer blokeringen af blodgennemstrømningen til kroppen. Derfor kan det mindske dine symptomer og give dig mulighed for at være mere aktiv.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage CAMZYOS**

### **Tag ikke CAMZYOS**

- hvis du er allergisk over for mavacamten eller et af de øvrige indholdsstoffer i CAMZYOS (angivet i afsnit 6).
- hvis du er gravid eller en kvinde, som kan blive gravid og ikke bruger sikker prævention.
- hvis du tager lægemidler, som kan øge mængden af CAMZYOS i blodet, f.eks.:
  - lægemidler, som tages gennem munden, der bruges til at behandle svampeinfektioner, såsom itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
  - visse lægemidler, der bruges til at behandle bakterieinfektioner, såsom antibiotikummet clarithromycin
  - visse lægemidler, der bruges til at behandle hiv-infektion, såsom cobicistat, ritonavir
  - visse lægemidler, der bruges til at behandle kræft, såsom ceritinib, idelalisib, tucatinib.

Spørg lægen, om de lægemidler, du tager, betyder, at du ikke kan tage mavacamten. Se afsnittet "Brug af andre lægemidler sammen med CAMZYOS".

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

#### **Rutineprøver**

Din læge vil undersøge, hvor godt dit hjerte virker (din hjertefunktion) med et ekkokardiogram (en ultralydsundersøgelse, der tager billeder af hjertet), inden du får din første dosis og regelmæssigt under behandlingen med CAMZYOS. Det er meget vigtigt, at du kommer til disse ekkokardiogramaftaler, da din læge skal kontrollere, hvordan CAMZYOS påvirker dit hjerte. Det kan være, at din behandlingsdosis skal justeres, så du reagerer bedre på behandlingen eller for at reducere bivirkninger. Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, vil lægen måske tage en graviditetstest, før du begynder på behandlingen med CAMZYOS.

Din læge vil måske udføre en test for at undersøge, hvordan dette lægemiddel nedbrydes (omsættes) i din krop, da dette måske kan bruges som vejledning til din behandling med CAMZYOS (se afsnit 3).

#### **Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet med det samme:**

- **hvis du får nogen af disse symptomer under din behandling med CAMZYOS:**
  - nyopstået eller forværret åndenød
  - smerter i brystet
  - træthed
  - hjertebanken (palpitationer; når hjertet slår på en kraftig måde, der kan være hurtig eller uregelmæssig) eller
  - hævede ben.

Dette kan være tegn og symptomer på systolisk dysfunktion, en tilstand, hvor hjertet ikke kan pumpe blodet rundt med tilstrækkelig kraft. Det kan være livstruende og føre til hjertesvigt.

- **hvis du udvikler** en alvorlig infektion eller hjerterytmeforstyrrelse (arytmi), da dette kan øge din risiko for at udvikle hjertesvigt.

Det kan være, at din læge skal undersøge din hjertefunktion nærmere, afbryde behandlingen eller ændre din dosis, alt efter hvordan du har det.

#### **Kvinder, der kan blive gravide**

Hvis CAMZYOS bruges under graviditeten, kan det skade det ufødte barn. Inden du starter behandlingen med CAMZYOS, vil din læge forklare dig om risikoen og bede dig tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid. Din læge vil give dig et kort, som forklarer, hvorfor du ikke må blive gravid, mens du tager CAMZYOS. Det forklarer også, hvad du skal gøre for at undgå at blive gravid, mens du tager CAMZYOS. Du skal bruge sikker prævention under behandlingen og i



6 måneder efter, at du er stoppet med behandlingen (se afsnittet "Graviditet og amning"). Hvis du bliver gravid, mens du tager CAMZYOS, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen vil stoppe behandlingen (se "Hvis du holder op med at bruge CAMZYOS" i afsnit 3).

### **Børn og unge**

Giv ikke dette lægemiddel til børn (under 18 år), da CAMZYOS' sikkerhed og virkning ikke er blevet undersøgt hos børn og unge.

### **Brug af andre lægemidler sammen med CAMZYOS**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det skyldes, at visse andre lægemidler kan påvirke den måde, som CAMZYOS virker på.

Nogle lægemidler kan øge mængden af CAMZYOS i din krop og gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger, som kan være alvorlige. Andre lægemidler kan nedsætte mængden af CAMZYOS i din krop og kan reducere de gavnlige virkninger.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, inden du tager CAMZYOS, hvis du tager eller for nylig har taget eller ændret din dosis af nogen af følgende lægemidler:

- nogle lægemidler, der bruges til at nedsætte den mængde syre, som din mavesæk danner (cimetidin, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol)
- antibiotika mod bakterieinfektioner (såsom clarithromycin, erythromycin)
- lægemidler, der bruges til at behandle svampeinfektioner (såsom itraconazol, fluconazol, ketoconazol, posaconazol og voriconazol)
- lægemidler, der bruges til at behandle depression (såsom fluoxetin, fluvoxamin, citalopram)
- lægemidler mod hiv-infektioner (såsom ritonavir, cobicistat, efavirenz)
- rifampicin (et antibiotikum mod bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose)
- apalutamid, enzalutamid, mitotan, ceritinib, idelalisib, ribociclib, tucatinib (lægemidler, der bruges til at behandle visse former for kræft)
- lægemidler mod krampeanfald eller epilepsi (såsom carbamazepin og phenytoin, phenobarbital, primidon)
- perikon (et naturlægemiddel mod depression)
- lægemidler, der påvirker dit hjerte (såsom betablokkere og calciumantagonister, f.eks. verapamil og diltiazem)
- lægemidler, der gør dit hjerte mere modstandsdygtigt over for unormal aktivitet (såsom natriumkanalblokkere, f.eks. disopyramid)
- ticlopidin (et lægemiddel til forebyggelse af hjerteanfald og slagtilfælde)
- letermovir (et lægemiddel til behandling af infektion med cytomegalovirus)
- norethindron (et lægemiddel til behandling af forskellige menstruationsrelaterede problemer)
- prednison (steroid).

Hvis du tager eller har taget nogen af disse lægemidler eller har ændret dosis, skal din læge overvåge dig nøje, og det kan være, at din dosis af CAMZYOS skal ændres, eller at en anden behandling skal overvejes.

Hvis du ikke er sikker på, om du tager nogen af lægemidlerne anført ovenfor, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du tager CAMZYOS. Du skal tale med lægen eller apotekspersonalet, inden du holder op med at tage eller ændrer dosis af et lægemiddel eller begynder at tage et nyt lægemiddel.

Du må ikke tage nogen af de lægemidler, der er nævnt ovenfor, lejlighedsvis eller engang i mellem (dvs. ikke regelmæssigt), da det kan ændre mængden af CAMZYOS i din krop.

### **Brug af CAMZYOS sammen med mad og drikke**

Du skal passe på med at drikke grapefrugtjuice, mens du er i behandling med CAMZYOS, da det kan ændre mængden af CAMZYOS i din krop.

## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

### Graviditet

Du må ikke tage CAMZYOS, mens du er gravid, i 6 måneder inden du bliver gravid, eller hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, og som ikke bruger sikker prævention. CAMZYOS kan skade dit ufødte barn. Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, vil din læge oplyse dig om risikoen og kontrollere, om du er gravid, inden behandlingen påbegyndes og regelmæssigt under behandlingen. Din læge vil give dig et kort, som forklarer, hvorfor du ikke må blive gravid, mens du tager CAMZYOS. Hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, mens du tager CAMZYOS, skal du straks fortælle det til lægen.

### Amning

Det er ukendt, om CAMZYOS går over i modermælken. Du må ikke amme, så længe du tager CAMZYOS.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Mavacamten kan i mindre grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig svimmel, mens du tager dette lægemiddel, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene nogen form for værktøj eller maskiner.

## **CAMZYOS indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage CAMZYOS**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

### **Så meget skal du tage**

Den anbefalede startdosis er 2,5 mg eller 5 mg taget gennem munden én gang dagligt. Din læge vil måske udføre en test for at undersøge, hvordan dette lægemiddel nedbrydes (omsættes) i din krop. Testresultatet kan måske vejlede din behandling med CAMZYOS. Hvis du har leverproblemer, vil din læge måske også ordinere en lavere startdosis.

Din læge vil holde øje med, hvor godt dit hjerte fungerer, mens du tager CAMZYOS, ved at tage ekkokardiogrammer. Det kan være, at lægen ændrer din dosis (øger, sænker eller stopper midlertidigt) ud fra resultaterne.

Din læge vil fortælle dig, hvor meget CAMZYOS du skal tage.

Din læge vil ordinere en enkelt daglig dosis til dig på enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg. Den højeste enkeltdosis er 15 mg én gang dagligt. Du må kun tage én kapsel hver dag svarende til den dosis, som din læge har ordineret, for at sikre, at du får den rigtige mængde CAMZYOS.

Tag altid CAMZYOS, som din læge har ordineret det.

Det første ekkokardiogram tages, inden du starter behandlingen, og så igen ved kontrolbesøg i uge 4, 8 og uge 12 for at vurdere, hvordan du reagerer på CAMZYOS. Derefter vil der blive taget rutinemæssige ekkokardiogrammer hver 12. uge. Hvis din læge ændrer din dosis af CAMZYOS på noget tidspunkt, vil der blive taget et ekkokardiogram 4 uger senere for at sikre, at du får en dosis, der er gavnlig for dig.

### **Sådan tages lægemidlet**

- Synk kapslen hel med et glas vand på omtrent samme tidspunkt hver dag.
- Du kan tage lægemidlet sammen med mad eller mellem måltider.

### **Hvis du har taget for meget CAMZYOS**

Hvis du har taget for mange kapsler, skal du straks kontakte lægen. Hvis du har taget 3 til 5 gange den anbefalede dosis, skal du straks tage på hospitalet. Hvis det er muligt, skal du medbringe lægemiddelpakningen og denne indlægsseddel.

### **Hvis du har glemt at tage CAMZYOS**

Hvis du har glemt at tage CAMZYOS på det sædvanlige tidspunkt, skal du tage din dosis, så snart du kommer i tanke om det den samme dag. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte kapsel.

### **Hvis du holder op med at bruge CAMZYOS**

Du må ikke holde op med at tage CAMZYOS, medmindre din læge beder dig om at gøre det. Hvis du ønsker at holde op med at tage CAMZYOS, skal du tale med lægen om den bedste måde at gøre det på.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Alvorlige bivirkninger**

**Fortæl det straks til lægen eller apotekspersonalet**, hvis du får nogen af disse symptomer, mens du er i behandling med CAMZYOS:

- nyopstået eller forværret åndenød, smerter i brystet, træthed, hjertebanken (hjertet slår på en kraftig måde, der kan være hurtig eller uregelmæssig) eller hævede ben. Dette kan være tegn og symptomer på systolisk dysfunktion (en lidelse, hvor hjertet ikke kan pumpe blodet rundt med tilstrækkelig kraft), som kan føre til hjertesvigt og være livstruende. *(Almindelige bivirkninger)*

### **Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

- svimmelhed
- vejrtrækningsbesvær

### **Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

- besvimelse

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### CAMZYOS indeholder:

- Aktivt stof: mavacamten. Hver hård kapsel indeholder enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg mavacamten.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - kapselindhold: kolloid silica, mannitol (E421), hypromellose (E464), croscarmellosematrium (E468, se afsnit 2 "CAMZYOS indeholder natrium"), magnesiumstearat
  - kapselskal:
    - CAMZYOS 2,5 mg hårde kapsler*  
gelatine, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), rød jernoxid (E172)
    - CAMZYOS 5 mg hårde kapsler*  
gelatine, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172)
    - CAMZYOS 10 mg hårde kapsler*  
gelatine, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172)
    - CAMZYOS 15 mg hårde kapsler*  
gelatine, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172)
  - printblæk: sort jernoxid (E172), shellak (E904), propylenglycol (E1520), koncentreret ammoniakopløsning (E527), kaliumhydroxid (E525).

### Udseende og pakningsstørrelser

- CAMZYOS 2,5 mg, ca. 18,0 mm lange, hårde kapsler (kapsler) har en lyslilla, uigennemsigtig hætte og hvid, uigennemsigtig bund påtrykt "2.5 mg" på hættten og "Mava" på bunden med sort blæk.
- CAMZYOS 5 mg, ca. 18,0 mm lange, hårde kapsler (kapsler) har en gul, uigennemsigtig hætte og hvid, uigennemsigtig bund påtrykt "5 mg" på hættten og "Mava" på bunden med sort blæk.
- CAMZYOS 10 mg, ca. 18,0 mm lange, hårde kapsler (kapsler) har en lyserød, uigennemsigtig hætte og hvid, uigennemsigtig bund påtrykt "10 mg" på hættten og "Mava" på bunden med sort blæk.
- CAMZYOS 15 mg, ca. 18,0 mm lange, hårde kapsler (kapsler) har en grå, uigennemsigtig hætte og hvid, uigennemsigtig bund påtrykt "15 mg" på hættten og "Mava" på bunden med sort blæk.

De hårde kapsler er pakket i aluminiumsfolieblisterkort, som indeholder 14 hårde kapsler.

Hver pakning indeholder enten 14, 28 eller 98 hårde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

### Fremstiller

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.